

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 03-074370
 (43) Date of publication of application : 28.03.1991

(51) Int.Cl. C07D241/12
 A61K 31/495
 A61K 31/495
 C07D241/16
 C07D241/24
 C07D405/06
 C07D409/04

(21) Application number : 01-210183 (71) Applicant : TERUMO CORP
 (22) Date of filing : 16.08.1989 (72) Inventor : SUZUKI TADAHIKO
 SUWABE YASUSHI
 FUJITAKE MASAYUKI
 OTA AKIHIRO

(54) PYRAZINE DERIVATIVE AND PLATELET AGGREGATION INHIBITING AGENT OR ANTIINFLAMMATORY AGENT CONTAINING THE SAME

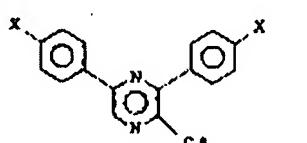
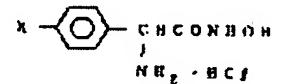
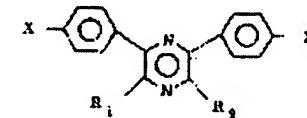
(57) Abstract:

NEW MATERIAL: A compound of formula I (X is H, halogen, CN, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylamino, etc., R1 is H, halogen or lower alkyl; R2 is H, halogen, CN, lower alkyl, benzyl, maphthylmethyl, thiethylmethyl, carboxyl, etc.).

EXAMPLE: 2-Ethyl-3,5-diphenylpyrazine.

USE: A platelet aggregation-inhibiting agent or antiinflammatory agent.

PREPARATION: A hydroxamic acid derivative of formula II is thermally reacted with a glyoxal derivative of formula III in a proper organic solvent to prepare a compound of formula IV, which is reacted with a trialkyl boron to provide the compound of formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平3-74370

⑬ Int. Cl. 5

C 07 D 241/12
A 61 K 31/495

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)3月28日

C 07 D 241/16
241/24
405/06
409/04A B E
A C B6529-4C
6529-4C
9051-4C
9051-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全23頁)

⑮ 発明の名称 ピラジン誘導体およびこれを含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤

⑯ 特願 平1-210183

⑯ 出願 平1(1989)8月16日

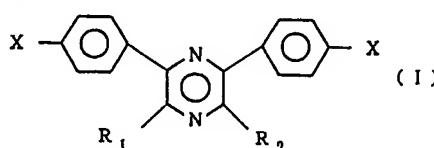
⑰ 発明者	鈴木 忠彦	東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号	テルモ株式会社内
⑰ 発明者	諫訪部 泰	東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号	テルモ株式会社内
⑰ 発明者	藤嶽 真之	東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号	テルモ株式会社内
⑰ 発明者	太田 明廣	東京都江戸川区西小岩3丁目10番8号	
⑰ 出願人	テルモ株式会社	東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号	
⑰ 代理人	弁理士 高木 千嘉	外1名	

明細書

1. 発明の名称 ピラジン誘導体およびこれを含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 (I)



(式中 X は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、またはジ低級アルキルアミノ基を示し、R₁ は水素原子、ハロゲン原子、または低級アルキル基を示し、R₂ は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ベンジル基、置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基またはメチレンジオキシ基を有する置換ベンジル基、

ナフチルメチル基、チエニルメチル基、または置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはメチレンジオキシ基を有する置換チエニルメチル基、カルボキシル基、または低級アルキルオキシカルボニル基を示す。ただし、X、及び R₁ が水素原子を示し、R₂ がメチル基を示す場合を除く) で表されるピラジン誘導体。

(2) 請求項1に記載のピラジン誘導体を含有することを特徴とする血小板凝集抑制剤。

(3) 請求項1に記載のピラジン誘導体を含有することを特徴とする抗炎症剤。

3. 発明の詳細な説明

1. 発明の背景

技術分野

本発明は新規なピラジン誘導体、及びこれを含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤に関する。

本発明のピラジン誘導体は強力な血小板凝集抑制作用を有するので、血小板凝集に起因する疾患、即ち血栓等の予防に有効である。

また一般に、シクロオキシゲナーゼ阻害作用を

有する化合物は、抗炎症作用を有することが知られており、本発明のピラジン誘導体は上記阻害作用を有するので、抗炎症剤としても使用されうる。

先行技術

抗血小板凝集抑制作用を有するピラジン誘導体は種々知られているが、より改善された薬物の出現が望まれている。また、心筋梗塞や脳血栓といった血栓症は、近年成人病の中で大きな割合を占めるに至っており、これを有効に予防する抗血栓剤の出現が強く望まれている。

II. 発明の目的

本発明者等は多くの新規なピラジン誘導体を合成し、それらの薬理活性を鋭意研究した結果、特定のピラジン誘導体が優れた血小板凝集抑制作用およびシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有することを見出し本発明を完成させた。

したがって、本発明は新規なピラジン誘導体およびこれを含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤を提供することを目的とする。

かかる目的を達成するため本発明は下記の構成

- 3 -

除く)で表されるピラジン誘導体。

2. 前記、一般式(I)で表されるピラジン誘導体を含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤。

III. 発明の具体的説明

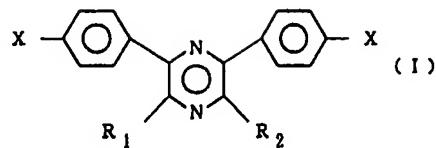
本発明によれば前記、一般式(I)を有する新規なピラジン誘導体が提供される。

前記、一般式(I)において、Xは水素原子、ハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素)、シアノ基、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル)、低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ)、低級アルキルアミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ)、またはジ低級アルキルアミノ基(例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、ジプロピルアミノ)を示す。

R₁は水素原子、ハロゲン原子(例えば塩素、

を有する。

1. 一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、またはジ低級アルキルアミノ基を示し、R₁は水素原子、ハロゲン原子、または低級アルキル基を示し、R₂は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ベンジル基、置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはメチレンジオキシ基を有する、置換ベンジル基、ナフチルメチル基、チエニルメチル基、またはメチレンジオキシ基を有する置換チエニルメチル基、カルボキシル基、または低級アルキルオキシカルボニル基を示す。ただし、X、及びR₁が水素原子を示し、R₂がメチル基を示す場合を

- 4 -

臭素、フッ素)、または低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル)を示す。

R₂は水素原子、ハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素)、シアノ基、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル)、ベンジル基、置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはメチレンジオキシ基を有する置換ベンジル基(例えば3-、または4-メチルベンジル、3-、または4-エチルベンジル、3-、または4-メトキシベンジル、3-、または4-エトキシベンジル、3-、または4-プロポキシベンジル、3-、4-メチレンジオキシベンジル)、ナフチルメチル基、チエニルメチル基(例えば2-、または3-チエニルメチル)、または置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはメチレンジオキシ基を有する置換チエニルメチル基(例えば4-、または5-メチル-2-、または3-チエニルメチル)を示す。

- 5 -

-608-

- 6 -

前記式(1)を有するピラジン誘導体の好適な化合物の例としては次のものがあげられる。

2-エチル-3,5-ジフェニルピラジン
2-プロピル-3,5-ジフェニルピラジン
2-イソプロピル-3,5-ジフェニルピラジン
2-ブチル-3,5-ジフェニルピラジン
2-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ジフェニルピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-クロロフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ブロモフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-シアノフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-メチルフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-エチルフェニル)ピラジン

- 7 -

2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-イソプロピルアミノフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-ブロモフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-シアノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-メチルフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-エチルフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-n-プロピルフェニル)ピラジン

- 9 -

2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-n-ブロピルフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ブトキシフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ブロピルアミノフェニル)ピラジン

- 8 -

2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-イソブロボキシフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-ブトキシフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-ブロピルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-イソブロビルアミノフェニル)ピラジン

- 10 -

2・メチル・6・n・プロビル・3.5・ビス
(p・ブチルアミノフェニル) ピラジン
2・メチル・6・n・プロビル・3.5・ビス
(p・ジメチルアミノフェニル) ピラジン
2・メチル・6・n・プロビル・3.5・ビス
(p・ジエチルアミノフェニル) ピラジン
2・メチル・6・n・プロビル・3.5・ビス
(p・メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
2・メチル・6・n・プロビル・3.5・ビス
(p・メチルプロビルアミノフェニル) ピラジン
2・メチル・6・n・プロビル・3.5・ビス
(p・エチルプロビルアミノフェニル) ピラジン
2・メチル・6・n・プロビル・3.5・ビス
(p・ジプロビルアミノフェニル) ピラジン
2・メチル・6・イソプロビル・3.5・ジフェニルピラジン
2・メチル・6・イソプロビル・3.5・ビス
(p・クロロフェニル) ピラジン
2・メチル・6・イソプロビル・3.5・ビス
(p・ブロモフェニル) ピラジン

2・メチル・6・イソプロピル・3.5・ビス
(p・フルオロフェニル) ピラジン

2・メチル・6・イソプロピル・3.5・ビス
(p・シアノフェニル) ピラジン

2・メチル・6・イソプロピル・3.5・ビス
(p・メチルフェニル) ピラジン

2・メチル・6・イソプロピル・3.5・ビス
(p・エチルフェニル) ピラジン

2・メチル・6・イソプロピル・3.5・ビス
(p・n・プロピルフェニル) ピラジン

2.8・ジメチル・3.5・ビス (p・メチルエチルアミノフェニル) ピラジン

2.6・ジメチル・3.5・ビス (p・メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2.6・ジメチル・3.5・ビス (p・エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2.6・ジメチル・3.5・ビス (p・ジプロピルアミノフェニル) ピラジン

2・メチル・6・エチル・3.5・ジフェニルピラジン

- 11 -

2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - クロロフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - ブロモフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - フルオロフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - シアノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - メチルフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - エチルフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - n - プロピルフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - n - プチルフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - メトキシフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - エトキシフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - イソプロポキシフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - ブロキシフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - イソブロキシフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - メチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - エチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - ブロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - イソブロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - ブチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン

2-メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-メチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-ジプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3.5-ジフェニルピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3.5-ビス(p-クロロフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-n-ブチルフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-エトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-イソプロポキシフェニル)ピラジン

- 15 -

2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-メチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-ジプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ジフェニルピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-クロロフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-ブロモフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-フルオロフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-シアノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-メチルフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-エチルフェニル)ピラジン

- 17 -

2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-ブトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-イソブトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-メチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-ブチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3.5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル)ピラジン

- 16 -

2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-n-ブロピルフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-n-ブチルフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-エトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-イソプロポキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-ブトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-イソブトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-ブロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3.5-ビス(p-ブロモフェニル)ピラジン

- 18 -

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ビス
(p - イソプロビルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ビス
(p - プチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ビス
(p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ビス
(p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ビス
(p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ビス
(p - メチルプロビルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ビス
(p - エチルプロビルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ビス
(p - ジプロビルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ジフェニルピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - クロロフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - プロモフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - フルオロフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - シアノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - メチルフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - n - プロビルフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - n - プチルフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - メトキシフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - エトキシフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - イソプロポキシフェニル) ピラジン

- 19 -

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - プトキシフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - イソプトキシフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - メチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - エチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - プロビルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - イソプロビルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - プチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - メチルプロビルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - エチルプロビルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - ジプロビルアミノフェニル) ピラジン
2,6 - ジエチル - 3,5 - ジフェニルピラジン
2,6 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - クロロフェニル) ピラジン
2,6 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - プロモフェニル) ピラジン
2,6 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - フルオロフェニル) ピラジン
2,6 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - シアノフェニル) ピラジン
2,6 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - メチルフェニル) ピラジン
2,6 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - エチルフェニル) ピラジン
2,6 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - n - プロピ

- 21 -

- 22 -

ルフェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-n-ブチル
 フェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-メトキシ
 フェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-エトキシ
 フェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-イソプロポ
 キシフェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-ブトキシ
 フェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-イソブトキ
 シフェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-メチルアミ
 ノフェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-エチルアミ
 ノフェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-ブロビルア
 ミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-イソブロビ

- 23 -

ロモフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-フ
 ルオロフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-シ
 アノフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-メ
 チルフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-エ
 チルフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-
 n-プロビルフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-
 n-ブチルフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-メ
 トキシフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-エ
 メトキシフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-イ
 ソブロボキシフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-ブ

ルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-ブチルアミ
 ノフェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-ジメチルア
 ミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-ジエチルア
 ミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-メチルエチ
 ルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-メチルプロ
 ピルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-エチルプロ
 ピルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジエチル-3,5-ビス (p-ジプロピル
 アミノフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ジフェニルピ
 ラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-ク
 ロロフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-ブ

- 24 -

トキシフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-イ
 ソブトキシフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-メ
 チルアミノフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-エ
 チルアミノフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-ブ
 ロビルアミノフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-イ
 ソブロビルアミノフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-ブ
 チルアミノフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-ジ
 メチルアミノフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-ジ
 エチルアミノフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-メ
 チルエチルアミノフェニル) ピラジン
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス (p-メ

- 25 -

- 26 -

テルプロピルアミノフェニル) ピラジン
2・エチル・6・n・プロピル・ビス (p・エ
チルプロピルアミノフェニル) ピラジン
2・エチル・6・n・プロピル・ビス (p・ジ
プロピルアミノフェニル) ピラジン
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ジフェ
ニルピラジン
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス
(p・クロロフェニル) ピラジン
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス
(p・プロモフェニル) ピラジン
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス
(p・フルオロフェニル) ピラジン
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス
(p・シアノフェニル) ピラジン
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス
(p・メチルフェニル) ピラジン
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス
(p・エチルフェニル) ピラジン
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス

(p - n - プロピルフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - n - プチルフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - メトキシフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - エトキシフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - イソプロポキシフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - ブトキシフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - イソブトキシフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - メチルアミノフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - エチルアミノフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - プロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス

- 27 -

(p - イソプロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - プチルアミノフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス
(p - ジプロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ジフェニルピラジン
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス
(p - クロロフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス

- 28 -

(p - プロモフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス
(p - フルオロフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス
(p - シアノフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス
(p - メチルフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス
(p - エチルフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス
(p - n - プロピルフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス
(p - n - プチルフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス
(p - メトキシフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス
(p - エトキシフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス
(p - イソプロポキシフェニル) ピラジン
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス

- 29 -

(p-ブトキシフェニル) ピラジン
2-エチル-6-n-ブチル-3.5-ビス
(p-イソブトキシフェニル) ピラジン
2-エチル-6-n-ブチル-3.5-ビス
(p-メチルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-n-ブチル-3.5-ビス
(p-エチルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-n-ブチル-3.5-ビス
(p-プロビルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-n-ブチル-3.5-ビス
(p-イソプロビルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-n-ブチル-3.5-ビス
(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-n-ブチル-3.5-ビス
(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-n-ブチル-3.5-ビス
(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-n-ブチル-3.5-ビス
(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-n-ブチル-3.5-ビス

- 31 -

(p-n-プロビルフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-n-ブチルフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-メトキシフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-エトキシフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-イソプロボキシフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-ブトキシフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-イソブトキシフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-メチルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-エチルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-プロビルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス

- 33 -

(p-メチルプロビルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-n-ブチル-3.5-ビス
(p-エチルプロビルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-n-ブチル-3.5-ビス
(p-ジプロビルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ジフェニルピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-クロロフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-ブロモフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-フルオロフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-シアノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-メチルフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-エチルフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス

- 32 -

(p-イソプロビルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-メチルプロビルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-エチルプロビルアミノフェニル) ピラジン
2-エチル-6-イソブチル-3.5-ビス
(p-ジプロビルアミノフェニル) ピラジン
2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ジフェニルピラジン
2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン
2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-ブ

- 34 -

ロモフェニル) ピラジン	トキシフェニル) ピラジン
2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル) ピラジン	2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-イソブロキシフェニル) ピラジン
2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-シアノフェニル) ピラジン	2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル) ピラジン
2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-メチルフェニル) ピラジン	2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル) ピラジン
2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-エチルフェニル) ピラジン	2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-ブロビルアミノフェニル) ピラジン
2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-n-プロビルフェニル) ピラジン	2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-イソブロビルアミノフェニル) ピラジン
2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル) ピラジン	2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン
2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル) ピラジン	2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン
2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル) ピラジン	2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン
2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-イソブロボキシフェニル) ピラジン	2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-ブ	2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-メ

- 35 -

チルプロピルアミノフェニル) ピラジン
2-6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン
2-6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-ジプロピルアミノフェニル) ピラジン
2-n-プロピル-6-イソプロピル-3,5-ジフェニルピラジン
2-n-プロピル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン
2-n-プロピル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-プロモフェニル) ピラジン
2-n-プロピル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル) ピラジン
2-n-プロピル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-シアノフェニル) ピラジン
2-n-プロピル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-メチルフェニル) ピラジン
2-n-プロピル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-エチルフェニル) ピラジン
2-n-プロピル-6-イソプロピル-3,5-

2,6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル)ピラジン
 2,6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-ブロピルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-イソブロピルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル)ピラジン

- 36 -

ビス (p - n - プロピルフェニル) ピラジン	2 - n - プロピル - 6 - イソプロピル - 8.5 -
ビス (p - n - プチルフェニル) ピラジン	2 - n - プロピル - 6 - イソプロピル - 8.5 -
ビス (p - メトキシフェニル) ピラジン	2 - n - プロピル - 6 - イソプロピル - 8.5 -
ビス (p - エトキシフェニル) ピラジン	2 - n - プロピル - 6 - イソプロピル - 8.5 -
ビス (p - イソプロポキシフェニル) ピラジン	2 - n - プロピル - 6 - イソプロピル - 8.5 -
ビス (p - プトキシフェニル) ピラジン	2 - n - プロピル - 6 - イソプロピル - 8.5 -
ビス (p - イソプトキシフェニル) ピラジン	2 - n - プロピル - 6 - イソプロピル - 8.5 -
ビス (p - メチルアミノフェニル) ピラジン	2 - n - プロピル - 6 - イソプロピル - 8.5 -
ビス (p - エチルアミノフェニル) ピラジン	2 - n - プロピル - 6 - イソプロピル - 8.5 -
ビス (p - プロピルアミノフェニル) ピラジン	2 - n - プロピル - 6 - イソプロピル - 8.5 -
ビス (p - n - プロピル - 6 - イソプロピル - 3.5 -) ピラジン	2 - n - プロピル - 6 - イソプロピル - 8.5 -

- 37 -

ス (p - シアノフェニル) ピラジン
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - メチルフェニル) ピラジン
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - エチルフェニル) ピラジン
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - n - プロビルフェニル) ピラジン
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - n - プチルフェニル) ピラジン
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - メトキシフェニル) ピラジン
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - エトキシフェニル) ピラジン
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - イソプロポキシフェニル) ピラジン
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - プトキシフェニル) ピラジン
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - イソブトキシフェニル) ピラジン
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ

ス (p - メチルアミノフェニル) ピラジン
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - エチルアミノフェニル) ピラジン
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - プロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - イソプロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - プチルアミノフェニル) ピラジン
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - メチルプロピルアミノフェニル) ピラ
ジン
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3,5 - ピ
ス (p - エチルプロピルアミノフェニル) ピラ

- 43 -

ジン
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビ
ス (p - ジプロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ジフェニルピラ
ジン
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - クロ
ロフェニル) ピラジン
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - プロ
モフェニル) ピラジン
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - フル
オロフェニル) ピラジン
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - シア
ノフェニル) ピラジン
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - メチ
ルフェニル) ピラジン
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - エチ
ルフェニル) ピラジン
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - n -
プロピルフェニル) ピラジン
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - n -

ブチルフェニル) ピラジン
2-ジ-イソプロビル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル) ピラジン
2-ジ-イソプロビル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル) ピラジン
2-ジ-イソプロビル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル) ピラジン
2-ジ-イソプロビル-3,5-ビス(p-ブロキシフェニル) ピラジン
2-ジ-イソプロビル-3,5-ビス(p-イソブロキシフェニル) ピラジン
2-ジ-イソプロビル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル) ピラジン
2-ジ-イソプロビル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル) ピラジン
2-ジ-イソプロビル-3,5-ビス(p-ブロピルアミノフェニル) ピラジン
2-ジ-イソプロビル-3,5-ビス(p-イソブロピルアミノフェニル) ピラジン
2-ジ-イソプロビル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン

- 45 -

- 46 -

2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p -ジメチルアミノフェニル) ピラジン
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p -ジエチルアミノフェニル) ピラジン
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p -メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p -メチルプロビルアミノフェニル) ピラジン
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p -エチルプロビルアミノフェニル) ピラジン
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p -ジブロビルアミノフェニル) ピラジン
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p -メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p -エチルプロビルアミノフェニル) ピラジン
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p -ジブロビルアミノフェニル) ピラジン

ロビルアミノフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ジ
フェニルピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 8,5 - ピ
ス (p - クロロフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - プロモフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - フルオロフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - シアノフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - メチルフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - エチルフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - n - プロピルフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - n - プチルフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ

- 47 -

ス (p - メトキシフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - エトキシフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - イソプロポキシフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - ブトキシフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - イソブトキシフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - メチルアミノフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - エチルアミノフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - プロビルアミノフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - イソプロビルアミノフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ
ス (p - プチルアミノフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ

- 48 -

ス (p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ
ス (p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ
ス (p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ
ス (p - メチルプロビルアミノフェニル) ピラ
ジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ
ス (p - エチルプロビルアミノフェニル) ピラ
ジン
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ
ス (p - ジプロビルアミノフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ジ
フェニルピラジン
2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
ス (p - クロロフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
ス (p - プロモフェニル) ピラジン
2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ

- 49 -

ス (p - フルオロフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - シアノフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - メチルフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - エチルフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - n - プロビルフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - n - プチルフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - メトキシフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - エトキシフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - イソプロポキシフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - プトキシフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ

- 51 -

2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - エチルプロビルアミノフェニル) ピラ
 ジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - ジプロビルアミノフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ジフェニルピラ
 ジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - クロ
 ロフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - プロ
 モフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - フル
 オロフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - シア
 ノフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - メチ
 ルフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - エチ
 ルフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - n -

ス (p - イソブトキシフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - メチルアミノフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - エチルアミノフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - プロビルアミノフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - イソプロビルアミノフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - プチルアミノフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ
 ス (p - メチルプロビルアミノフェニル) ピラ
 ジン

- 52 -

プロビルフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - n -
 プチルフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - メト
 キシフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - エト
 キシフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - イソ
 プロポキシフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - プト
 キシフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - イソ
 プトキシフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - メチ
 ルアミノフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - エチ
 ルアミノフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - プロ
 ビルアミノフェニル) ピラジン
 2.6 - ジ - n - プチル - 3.5 - ピス (p - イソ

- 53 -

-620-

- 54 -

プロピルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-ジブロピルアミノフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

- 55 -

(p-ブトキシフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-ブロピルアミノフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-イソプロピルアミノフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

- 57 -

(p-ブロモフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-シアノフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-メチルフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-エチルフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-n-プロピルフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

- 56 -

(p-メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-ジブロピルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-ブロモフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-シアノフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-メチルフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-エチルフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-n-

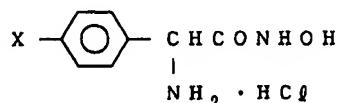
- 58 -

プロピルフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス (p-n-ブチルフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス (p-メトキシフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス (p-エトキシフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス (p-イソプロポキシフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス (p-ブロキシフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス (p-イソブロキシフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス (p-メチルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス (p-エチルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス (p-メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス (p-ジプロピルアミノフェニル) ピラジン
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス (p-イソブロピルアミノフェニル) ピラジン
 ピラジン誘導体 (I) は下記の方法によって製造される。

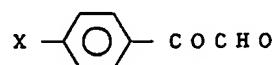
ピラジン誘導体 (I) は式

(以下余白)

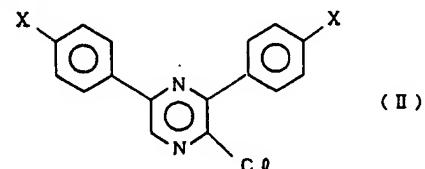
- 59 -



(式中 X は前述したものと同一意義を有する)
 を有するヒドロキサム酸誘導体と式



(式中 X は前述したものと同一意義を有する)
 を有するグリオキサール誘導体を適當な有機溶媒
 中で加熱して式



(式中 X は前述したものと同一意義を有する)
 を有する (II) を製造し、ピラジン誘導体 (I)
 をトリアルキルホウ素と反応させることにより製
 造される。

ピラジン誘導体 (I) は式

(以下余白)

- 60 -

本発明のピラジン誘導体は、血小板の凝集を阻害する作用を有するので、血小板凝集抑制剤として脳血栓等の予防に有効に使用される。さらに本発明のピラジン誘導体はシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有し、抗炎症剤としても使用されうる。投与量は一般に成人 1 日量約 30~600mg であり、必要により 1~3 回に分けて投与するのがよい。投与方法は投与に適した任意の形態をとることができ、特に経口投与が望ましいが、静注も可能である。

本発明の化合物は単独または通常の方法で製剤担体あるいは賦形剤と混合され、錠剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤に製剤化される。担体あるいは賦形剤の例として炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、でんぶん、しょ糖、乳糖、タルク、ステアリン酸マグネシウム等があげられる。本発明の化合物は、上記の固形剤の他に油性懸濁剤、シロップのような液剤とすることもできる。

本発明の化合物をサイクロデキストリンで包接し安定化することもできる。

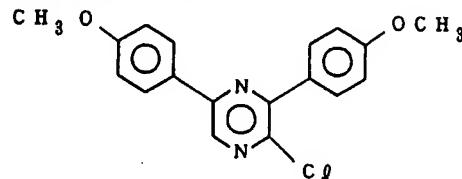
- 61 -

- 62 -

次に実施例および薬理試験例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1

2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジンの合成



p-メトキシフェニルグリオキサルハイドレート(70.57g, 0.48mmol)及びp-メトキシフェニルグリシンヒドロキサム酸・HCl(68.76g, 0.30mmol)を用いてC. Dunn, J. A. Elvidge, G. T. Newbold, D. W. G. Ramsay, P. S. Spring and W. Sweeny, J. Chem. Soc., 2707(1949)の方法により、2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(10.08g, 収率11%)を得る。融点160~161℃(無色針状晶、ベンゼンより再結晶)。

- 63 -

Me₃Al-ヘキサン溶液(0.7ml, 1.8mmol)を加えた後、アルゴン気流下、2時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、残留物に水(10ml)を加え、CH₂Cl₂で抽出し、溶媒を留去する。残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ, メルク社製, 20mm × 200 mm, 溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル-1:1)に付すと、2-メチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(609mg, 99%)を得る。融点117~118℃(無色針状晶、MeOHより再結晶)。

元素分析値C₁₉H₁₈N₂O₂に対する

計算値: C, 74.49; H, 5.92; N, 9.15

実験値: C, 74.39; H, 5.92; N, 9.25

Mass : m/z 306 (M⁺)

¹H-nmr(CDCl₃/TMS): δ 2.45(s, 9H), 3.60(s, 6H), 6.67(d, J=9Hz, 4H), 7.30(d, J=9Hz, 2H), 7.68(d, J=9Hz, 2H), 8.42(s, 1H) ppm.

元素分析値C₁₈H₁₈Cl₂N₂に対する

計算値: C, 68.16; H, 4.83; N, 8.57

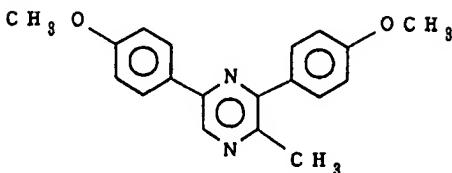
実験値: C, 68.39; H, 4.55; N, 8.61

Mass : m/z 326 (M⁺)

¹H-nmr(CDCl₃/TMS): δ 8.85(s, 6H), 8.95(d, J=8Hz, 2H), 8.98(d, J=8Hz, 2H), 7.90(d, J=8Hz, 2H), 7.98(d, J=8Hz, 2H), 8.80(s, 1H) ppm.

実施例 2

2-メチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジンの合成

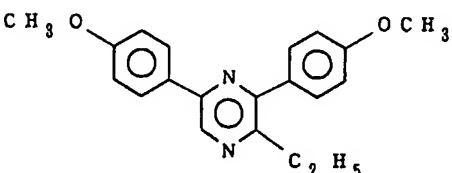


2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(652mg, 2mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(116mg, 0.1mmol)の無水ジオキサン(10ml)溶液に15%

- 64 -

実施例 3

2-エチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジンの合成



2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(487.5mg, 1.5mmol)、無水K₂CO₃(355.5mg, 2.25mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(87mg, 0.075mmol)の無水DMF(7.5ml)溶液に15%Et₃B-ヘキサン溶液(1.5ml, 1.5mmol)を加えた後、アルゴン気流下、3時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、残留物に水(20ml)を加え、CH₂Cl₂で抽出し、溶媒を留去して得た残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ, メルク社製,

- 65 -

- 66 -

20mm × 200 mm, 溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル-1:1) に付すと、2-エチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(394mg, 79%)を得る。融点98.5~99.5°C (黄色針状晶, MeOHより再結晶)。

元素分析値 $C_{20}H_{20}N_2O_2$ に対する

計算値: C, 74.97; H, 6.29; N, 8.74

実験値: C, 75.03; H, 6.25; N, 8.73

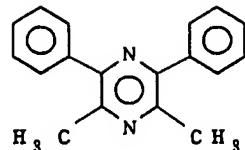
Mass : m/z 320 (M⁺)

¹H-nmr(CDCl₃ / TMS) : δ 1.27 (t, J=7Hz, 3H)、2.90 (q, J=7Hz, 2H)、3.80 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、6.95 (d, J=9Hz, 2H)、6.97 (d, J=9Hz, 2H)、7.55 (d, J=9Hz, 2H)、7.98 (d, J=9Hz, 2H)、8.80 (s, 1H) ppm.

(以下余白)

実施例 4

2,6-ジメチル-3,5-ジフェニルピラジンの合成



2,6-ジクロロ-3,5-ジフェニルピラジン(1.20ag, 4mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(232mg, 0.2mmol)の無水ジオキサン(15ml)溶液に15% Me_3Al -ヘキサン溶液(2.9ml, 5.8mmol)を加えた後、アルゴン気流下、12時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、残留物に水(20ml)を加え、 CH_2Cl_2 で抽出し、溶媒を留去する。残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ, メルク社製, 20mm × 200mm, 溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル-1:1)に付すと、2,6-ジメチル-3,5-ジフェニルピラジン(900mg, 87%)を得る。融点99.5~100.5°C (無色板状晶)。

- 67 -

ヘキサンより再結晶)。

元素分析値 $C_{18}H_{16}N_2$ に対する

計算値: C, 83.04; H, 6.20; N, 10.76

実験値: C, 83.14; H, 6.25; N, 10.89

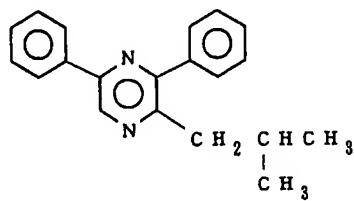
Mass : m/z 260 (M⁺)

¹H-nmr(CDCl₃ / TMS) :

δ 2.57 (s, 6H)、7.13-7.67 (m, 10H) ppm.

実施例 5

2-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジンの合成



2-クロロ-3,5-ジフェニルピラジン(533mg, 2mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(116mg, 0.1mmol)の無水ジオキサン(5ml)溶液に15% $i-Bu_3Al$ -

- 68 -

ヘキサン溶液(3ml, 2mmol)を加えた後、アルゴン気流下、2時間加熱還流する。冷後、水を加え、10% HCl で酸性とし、減圧下溶媒を留去する。それを10% KOHで中和した後、エーテルで抽出し、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Wakogel C-200, 10g, 溶媒 ヘキサン: エーテル)に付すと、2-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジン(340mg, 59%)を得る。融点107~108°C (無色針状晶, ヘキサンより再結晶)。

元素分析値 $C_{20}H_{20}N_2$ に対する

計算値: C, 83.80; H, 6.99; N, 9.71

実験値: C, 83.47; H, 7.00; N, 9.86

Mass : m/z 288 (M⁺)

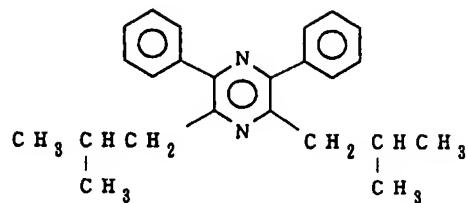
246 (M⁺ - $CH_3CH - CH_2$)

¹H-nmr(CDCl₃ / TMS) : δ 0.81 (d, J=7.5Hz, 6H)、1.93-2.40 (m, 1H)、2.84 (m, 2H)、7.40-7.70 (m, 8H)、8.03-8.20 (m, 2H)、8.97 (s, 1H) ppm.

- 69 -

実施例 6

2,6-ジイソブチル-3,5-ジフェニルピラジンの合成



2,6-ジクロロ-3,5-ジフェニルピラジン(1.204g, 4mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(484mg, 0.4mmol)の無水ジオキサン(10ml)溶液に15% i-Bu₃Al-ヘキサン溶液(12ml, 8mmol)を加えた後、アルゴン気流下、20時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、水(30ml)を加え、エーテルで抽出し、溶媒を留去して得られる残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ、メルク社製, 20mm×200mm, 溶媒 ヘキサン: CH₂Cl₂ = 2:1)に付す

- 71 -

ピラジン(326mg, 1mmol)、NaCO₂(102mg, 1.5mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(58mg, 0.05mmol)の無水DMF(5ml)溶液にアルゴン気流下、100°C、2時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、水(20ml)を加え、CH₂Cl₂で抽出し、溶媒を留去して得た残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ、メルク社製, 20mm×200mm, 溶媒 CH₂Cl₂)に付すと、3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(225mg, 77%)を得る。融点 142~148.5°C(無色針状晶、シクロヘキサンより再結晶)。

元素分析値 C₁₈H₁₆N₂O₂に対する

計算値: C, 73.95; H, 5.52; N, 9.58

実験値: C, 74.24; H, 5.51; N, 9.66

Mass: m/z 292 (M⁺)

¹H-nmr(CDCl₃/TMS): δ 3.80(s, 6H), 6.93(d, J=9Hz, 4H), 8.20(d, J=9Hz, 4H), 8.73(s, 1H) ppm.

と、2,6-ジイソブチル-3,5-ジフェニルピラジン(185mg, 13%)を得る。融点 87~88°C(無色柱状晶、ヘキサンより再結晶)。

元素分析値 C₂₄H₂₈N₂に対する

計算値: C, 83.87; H, 8.19; N, 8.13

実験値: C, 83.89; H, 8.24; N, 8.23

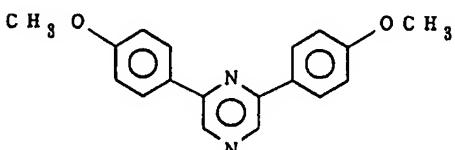
Mass: m/z 344 (M⁺),

802(M⁺-CH₃CH=CH₂)

¹H-nmr(CDCl₃/TMS): δ 0.80(d, J=7.5Hz, 12H), 1.95-2.41(m, 2H), 2.78(d, J=7.5Hz, 4H), 7.35-7.63(m, 10H) ppm.

実施例 7

3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジンの合成

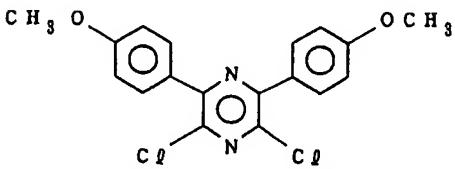


2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)

- 72 -

実施例 8

2,6-ジクロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジンの合成



2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン 1-オキサイド(2.33g, 8.8mmol)を含む酢酸エチル(20ml)溶液をあらかじめ熱しておいたPOCl₃(42ml)中に滴下する。滴下後、30分間加熱還流する。冷後、反応液を氷水中にあけ、K₂CO₃でアルカリ性にすると淡黄色の結晶が析出する。これをろ取し、イソプロパノールより再結晶すると融点 176~178°Cの淡黄色針状晶として2,6-ジクロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(1.85g, 75%)が得られた。

- 73 -

- 74 -

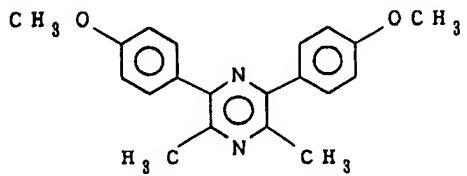
元素分析値 $C_{18}H_{14}N_2$ に対する

計算値: C, 59.85; H, 9.91; N, 7.76

実験値: C, 60.30; H, 9.93; N, 7.81

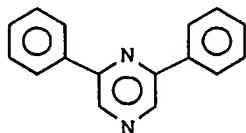
Mass: m/z 360 (M^+), 1H -nmr ($CDCl_3$ / TMS): δ 3.85 (s, 6H), 6.97 (d, $J=9Hz$, 4H), 7.87 (d, $J=9Hz$, 4H) ppm.

実施例 9

2,6-ジメチル-3,5-ビス(*p*-メトキシフェニル)ピラジンの合成

2,6-ジクロロ-3,5-ビス(*p*-メトキシフェニル)ピラジン(360mg, 1mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(58mg, 0.05mmol)の無水ジオキサン(5ml)溶液に15% Mg_3Al -ヘキサン溶液(0.75ml),

- 75 -



まず、フェニルグリシンを HCl - $MeOH$ でフェニルグリシンメチルエステルとし、次に、G. Dunn et al., J. Chem. Soc., 2707 (1949)の方法を用いてフェニルグリシンヒドロキサム酸へと導き、このものとフェニルグリオキサールハイドレートにより 1-ヒドロキシ-2-ケト-3,5-ジフェニル-1,2-ジヒドロピラジンを合成する。統いて、P. J. Lont et al., Rec. Trav. Chim., 92, 449 (1973), A. Ohta et al., J. Heterocyclic Chem., 20, 311 (1983)の方法により脱N-オキサイド、クロル化、脱クロル化を経て、2,6-ジフェニルピラジンを得る。融点87~88°C (淡黄色針状晶, $EtOH$ より再結晶)。

薬理試験例 1

血小板凝集抑制作用

1.88mmol)を加えた後、アルゴン気流下、12時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、残留物に水(15ml)を加え、 CH_2Cl_2 で抽出し、溶媒を留去する。残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(カラム: Kieselgel 60, 230~400メッシュ、メルク社製, 20mm × 200mm, 溶媒ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1)に付すと、2,6-ジメチル-3,5-ビス(*p*-メトキシフェニル)ピラジン(128mg, 40%)を得る。融点142°C (無色針状晶, $MeOH$ より再結晶)。

元素分析値 $C_{20}H_{20}N_2O_2$ に対する

計算値: C, 74.98; H, 6.28; N, 8.74

実験値: C, 75.12; H, 6.22; N, 8.88

Mass: m/z 320 (M^+), 1H -nmr ($CDCl_3$ / TMS): δ 2.83 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 6.97 (d, $J=9Hz$, 4H), 7.80 (d, $J=9Hz$, 4H) ppm.

実施例 10

2,6-ジフェニルピラジンの合成

- 76 -

ウサギ頸動脈より1/10容3.8%クエン酸ナトリウム採血後、該血液を遠心分離し、血小板に富む血漿(PPR: 5×10^5 個/ μl)を得る。

該PPR $200\mu l$ 及び生食 $25\mu l$ をキュベットに入れ、アグリゴメーターにセットし37°C 2分間加温し、試験するピラジン誘導体のエタノール溶液 $1.25\mu l$ を加え3分間インキュベートした後、血小板の凝集惹起剤であるアラキドン酸溶液あるいはコラーゲン溶液を加え血小板凝集をアグリゴメーター【ヘマトレー- σ -VI: 二光バイオサイエンス㈱】で測定した。アラキドン酸($80\mu M$)またはコラーゲン($15\mu g/ml$)によって惹起される血小板凝集に対する50%抑制濃度を表1に示す。アセチルサリチル酸を比較例として用いた。

表1に示す如く本発明のピラジン誘導体は顕著な抗血小板凝集活性を見出した。また、表1に示さない本発明に係るピラジン誘導体も同様な活性を有することが確認された。尚、表中50%阻害濃度とは本発明に係るピラジン誘導体を導入しない場合の血小板の凝集能を100%とした場合、該ビ

- 77 -

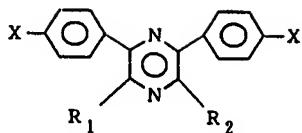
- 78 -

ラジン誘導体の導入により前記血小板の凝集能を
50%まで抑制する為に要したピラジン誘導体溶液
濃度を意味する。

(以下余白)

- 79 -

表 1 抗血小板凝聚活性



実施例 No.	X	R ₁	R ₂	IC ₅₀	
				アラキドン酸	コラーゲン
1	OCH ₃	H	Cl	1.2×10 ⁻⁵	2.5×10 ⁻⁵
2	OCH ₃	H	CH ₃	1.3×10 ⁻⁵	3.5×10 ⁻⁵
3	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	1.45×10 ⁻⁶	4.1×10 ⁻⁵
4	H	CH ₃	CH ₃	2.1×10 ⁻⁵	2.5×10 ⁻⁵
5	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4.5×10 ⁻⁵	1.3×10 ⁻⁵
6	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2.5×10 ⁻⁵	2.0×10 ⁻⁵
7	OCH ₃	H	H	8.4×10 ⁻⁶	3.0×10 ⁻⁵
8	OCH ₃	Cl	Cl	9.9×10 ⁻⁶	6.0×10 ⁻⁵
9	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	6.2×10 ⁻⁸	4.0×10 ⁻⁵
10	H	H	H	5.6×10 ⁻⁶	1.4×10 ⁻⁵
アセチル サリチル酸 (対照)	-	-	-	2.7×10 ⁻⁵	8.2×10 ⁻⁵

- 80 -

薬理試験例 2

シクロオキシゲナーゼ阻害作用

ウサギ頸動脈よりカニューレを用い、3.8%クエン酸ナトリウム溶液1容に対し9容の血液を遠沈管に採取する。遠心分離により多血小板血漿を得る。多血小板血漿にその1/10容の77μM EDTA溶液を加えよく混合後、室温にて2500回転/分、10分間遠心分離操作を行う。上清を捨て洗浄液（塩化ナトリウム134mM、トリスアミノメタン15mM、EDTA 1mM D-グルコース5mMを蒸留水に溶解し、1規定塩化水素でpH7.4に調整したもの）約3mlで血小板を再懸濁し、室温にて2000回転/分、10分間遠心分離する。上清を捨て沈澱している血小板をpH8.0の1/15Mリン酸緩衝液で再懸濁し、血小板数を6~8×10⁵個/μlに調整する。

こうして得られた洗浄血小板をシクロオキシゲナーゼ酵素源とする。

アラキドン酸3μg、¹⁴C標識アラキドン酸（トルエン溶液）0.2μCi(1μg)を共栓付試験管に入

入れ、プロピレングリコール/エタノール混合液（1:3容）を1滴加え窒素ガス下でエタノール及びトルエンを蒸発させる。ここに検体溶液を50μl加え、さらに洗浄血小板を500μl加え、37°Cで3分間反応させる。

氷冷しながら0.5規定塩化水素3滴を加えpHを2~3にする。酢酸エチル2mlを加え10分間振とう抽出を行い4°Cで2500回転/分、10分間遠心分離を行う。

上清をフラスコに移し濃縮後、残渣を100μlエタノールに溶解しシリカゲル薄層板（メルク社製BOP 254）に全量スポットする。

展開溶媒（クロロホルム/メタノール/酢酸/水=90:8:1:0.8）で約18cm展開後、ラジオクロマトスキヤーでプロスタグランジンE₂、プロスタグランジンD₂及びHHTの放射活性の和を測定し、阻害活性をみた。結果を第2に示す。尚、表2に示さない本発明に係るピラジン誘導体も同様な活性を有することが確認された。

表 2 シクロオキシゲナーゼ阻害活性

実施例No	X	R ₁	R ₂	50%阻害濃度 (モル)
2	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	9.1×10 ⁻⁵
9	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	1.2×10 ⁻⁴

急性毒性

ICR系雄性マウス(5週令)を用いて、経口投与による急性毒性試験を行った。本発明のビラジン誘導体のLD₅₀値はいずれも800mg/kg以上であり、高い安全性が確認された。

(発明の効果)

本発明によれば新規なビラジン誘導体及びこれを含有する医薬製剤が提供される。

本発明の上記化合物はアラキドン酸あるいはコラーゲンによって誘起される血小板凝集作用を顕著に抑制するので、血小板凝集に起因する疾患、特に心筋梗塞、脳出血後の虚血性発作、脳梗塞等血小板凝集の関与する血栓症の予防剤として使用することができる。

また、本発明の上記化合物はシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有するので、抗炎症剤としても使用することができる。

特許出願人 テルモ株式会社

代理人 弁理士 高木千嘉
(外1名)